

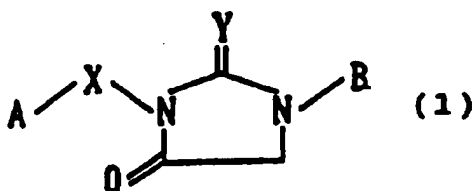
PCT

世界知的

国際

特許協力条約に基づ

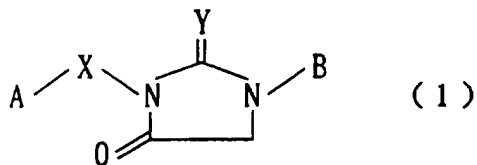


(51) 国際特許分類6 C07D 233/80, 233/86, A61K 31/415, 31/495	A1	(11) 国際公開番号 WO96/04248 (43) 国際公開日 1996年2月15日 (15.02.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01485 (22) 国際出願日 1995年7月26日 (26.07.95) (30) 優先権データ 特願平6/207867 1994年7月29日 (29.07.94) JP 特願平6/333706 1994年12月7日 (07.12.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)[JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 深見治一(FUKAMI, Harukazu)[JP/JP] 〒601 京都府京都市南区吉祥院嶋出在家町36 Kyoto, (JP) 角田元男(SUMIDA, Motoo)[JP/JP] 〒611 京都府宇治市伊勢田町毛路100 Kyoto, (JP) 庭田信二郎(NIWATA, Shinjiro)[JP/JP] 〒569 大阪府高槻市上土室3-19, E08-102 Osaka, (JP) 角谷佐紀(KAKUTANI, Saki)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市総持寺1丁目1-37-403 Osaka, (JP) 斎藤雅之(SAITOH, Masayuki)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市稲葉町18-7-301 Osaka, (JP)	柴田浩志(SHIBATA, Hiroshi)[JP/JP] 〒569 大阪府高槻市奈佐原1丁目3-508-304 Osaka, (JP) 木曾良信(KISO, Yoshinobu)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市下中条町12-18-105 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title : IMIDAZOLIDINE DERIVATIVE AND USE THEREOF (54) 発明の名称 イミダゾリジン誘導体およびその用途 <div style="text-align: center;"><p>(1)</p></div> (57) Abstract An imidazolidine derivative represented by general formula (1) and medicines containing the derivative as the active ingredient, representative examples of which include a chymase inhibitor and a preventive or remedy for cardiac and circulatory diseases caused by abnormal palpitation induced by angiotensin II, wherein A and B represent each an aromatic hydrocarbon group which may be substituted by one to three substituents selected from among halogen, C ₁ -C ₄ alkyl, C ₁ -C ₄ alkoxy, C ₁ -C ₄ alkylendioxy, phenoxy, nitro, cyano, phenyl, C ₂ -C ₅ alkanoylamino, carboxyl which may be esterified with C ₁ -C ₄ alkyl or alkenyl, carboxyalkyl which may be esterified with C ₁ -C ₄ alkyl or alkenyl, carboxyalkyloxy which may be esterified with C ₁ -C ₄ alkyl or alkenyl, N-alkylpiperazinylcarbonyl, N-alkylpiperazinylcarbonylalkyl, N-alkylpiperazinylcarbonylalkyloxy and morpholinocarbonyl; X represents sulfonyl or carbonyl; and Y represents oxygen or sulfur.		

Correspond
to
US 5,691,335

(57) 要約

本発明は、次の一般式(1)



(AおよびBは芳香族炭化水素基、この基にはハロゲン、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキレンジオキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、C₂₋₈アルカノイルアミノ基、C₁₋₄アルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、C₁₋₄アルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてもよいカルボキシアルキル基、C₁₋₄アルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてもよいカルボキシアルキルオキシ基、N-アルキルピペラジニルカルボニル基、N-アルキルピペラジニルカルボニルアルキル基、N-アルキルピペラジニルカルボニルアルキルオキシ基、およびモルホリノカルボニル基から選ばれる1~3個の基が置換していてもよく；Xはスルホニル基またはカルボニル基；Yは酸素原子または硫黄原子を示す。)

で表されるイミダゾリジン誘導体、これを有効成分とするキマーゼ阻害剤およびこれを有効成分とするアンジオテンシンII生産の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤に代表される医薬に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IT	イタリア	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CC	中東	JP	日本	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	KE	ケニア	MW	モザンビーク	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	KR	韓国	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CH	スイス	KZ	カザフスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボワール	LI	リヒテンシュタイン	NL	オランダ	US	米国
CN	中国			NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国			NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
DE	ドイツ			PL	ポーランド		

明 細 書

イミダゾリジン誘導体およびその用途

技術分野

本発明は、新規なイミダゾリジン誘導体、それを有効成分とするキマーゼ阻害剤およびそれを有効成分とするアンジオテンシンⅡ生産の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤等の医薬に関する。

背景技術

レニン-アンジオテンシン系は、生体の血圧を調節する機構の一つである。生体内で生合成されたアンジオテンシノーゲンから腎臓の酵素であるレニンによって、アンジオテンシンⅠ（以下、AngⅠと略す）が切り出され、さらにC末端の2アミノ酸残基が遊離してアンジオテンシンⅡ（以下、AngⅡと略す）となり、このAngⅡが末梢血管の収縮および交感神経を興奮させることにより、血圧上昇作用を示すと考えられている。従って、AngⅡは血圧を維持する重要な物質ではあるが、その生産の異常昂進は、高血圧や心不全の発症につながると考えられている。このような観点から、AngⅠからAngⅡに変換する酵素〔アンジオテンシン変換酵素（以下、ACEと略す）〕と高血圧症を初めとする心臓・循環器疾患との関連が注目され、種々のACE阻害剤が抗高血圧薬および抗心不全薬として開発されてきた。

また、最近になって、AngⅡが、末梢血管の収縮や交感神経を刺激する作用の他に、細胞増殖促進作用を有することが明らかになってきた。例えば、ナフティランらは、ラット血管平滑筋培養細胞を用いて、AngⅡが血管平滑筋の増殖に重要な役割を果たしていることを示した（Hypertension 13巻706-711頁 1989年）。これらの事実から、AngⅡは、心筋細胞、間質細胞、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞に対して成長因子として働き、硬化性血管病変に伴う血管内狭窄、経皮的冠状動脈形成術（以下、PTCAと略す）施行後の血管再狭窄、動脈硬化、末梢循環障害や、糖尿病および非糖尿病における腎障害、心筋梗塞後の心室構造の再構築（リモデリング）と呼ばれる病態の進展

に深く係わっていることが明らかになってきた。

このような知見に基づき、Ang IIの細胞増殖促進作用をACE阻害剤で抑制することにより、これらの疾患を予防・治療する試みが種々行われた。例えばヨーロッパでは、ACE阻害剤シラザプリルのPTCA施行後の血管再狭窄に対する予防効果が、プラセボを対照として無作為多施設共同研究で評価された。しかし、この臨床試験では、シラザプリルとプラセボとの間に統計学的な有意差は認められず、PTCA施行後の血管再狭窄防止におけるシラザプリルの有効性は確認できなかった(Circulation 86巻 1号 100-110頁 1992)。

この臨床試験の成績は、ヒトには、ACEが関与しないAng II生成経路が存在することを示唆している。実際、奥西らはイヌ、サルおよびヒトの動脈組織中に、Ang IからAng IIを生成するACE以外の酵素を確認している(J. Hypertension 2巻 277頁 1984年、およびBiochem. Biophys. Res. Commun., 149巻, 1186頁, 1987年)。この酵素はセリンプロテアーゼに属するキマーゼと称される酵素であり、ACEよりも効率良く高選択的にAng IをAng IIに変換する。この酵素の酵素活性はキモスタチンによって阻害されるが、ACE阻害剤では抑制されない。即ち、ヒトにおいてはAng IIを生成する経路として、ACE阻害剤で阻害されるACE経路と、ACE阻害剤によって阻害されないキマーゼ経路の2通りが存在し、上記の臨床試験では、ACE阻害剤によりACE経路を阻害してもキマーゼ経路が依然として機能していたため、十分な臨床効果が得られなかったものと考えられる。

一方、浦田らは、ヒト心臓からキマーゼを精製し、心臓や血管で産生されるAng II量の7～8割が、キマーゼ経路によるものであることを示した(J. Biol. Chem. 265巻 22348-22357頁 1990年)。即ち、この報告は、アンジオテンシンII生産の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療には、ACEよりもむしろキマーゼを阻害することが重要であり、キマーゼ阻害剤の心臓・循環器系疾患への応用を示唆するものである。

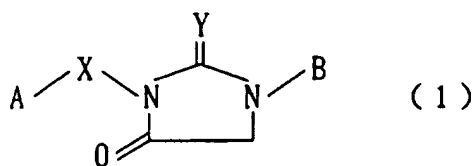
現在、キマーゼに対する阻害剤としては、蛋白質である大豆由来トリプシン阻

害剤および α -アンチトリプシン、ペプチド誘導体であるキモスタチン、非可逆的阻害剤であるフェニルメチルスルフォニルフルオリド等が知られているが、蛋白質である大豆由来トリプシン阻害剤および α -アンチトリプシンの臨床応用は、實際上不可能であり、キモスタチンは生体内でのペプチド結合が容易に分解されるため実用化は困難であり、非可逆的阻害剤はその非選択性のため、臨床応用は不可能と考えられている。即ち、現在までに臨床的に応用可能なキマーゼ阻害剤は見出されておらず、アンジオテンシンⅡ生産の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療に結びつく、臨床応用可能なキマーゼ阻害剤の開発が待たれているのが現状である。

発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決するために、浦田らの方法（文献既述）によって精製したヒト心臓キマーゼの阻害活性を指標に鋭意合成展開を行い、後記一般式（１）で表されるイミダゾリジン誘導体が、キマーゼを阻害することを見出し、さらにこれらの化合物が、AngⅡ生産の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤に代表される医薬として有用であることを見出して、本発明を完成した。

すなわち、本発明は次の一般式（１）



（式中、AおよびBは同一または異なって芳香族炭化水素基を示し、この芳香族炭化水素基にはハロゲン原子、炭素数１～４のアルキル基、炭素数１～４のアルコキシ基、炭素数１～４のアルキレンジオキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、炭素数２～５のアルカノイルアミノ基、炭素数１～４のアルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、炭素数１～４のアルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてもよいカルボキシアルキル基、炭素数１～４のアルキルまたはアルケニル基でエステル化されて

いてもよいカルボキシアルキルオキシ基、N-アルキルピペラジニルカルボニル基、N-アルキルピペラジニルカルボニルアルキル基、N-アルキルピペラジニルカルボニルアルキルオキシ基、およびモルホリノカルボニル基から選ばれる1～3個の基が置換していてもよく；Xはスルホニル基またはカルボニル基を示し；Yは酸素原子または硫黄原子を示す。）

で表されるイミダゾリジン誘導体を提供するものである。

また、本発明は上記イミダゾリジン誘導体（1）を有効成分とする医薬を提供するものである。

さらにまた、本発明は上記イミダゾリジン誘導体（1）を有効成分とするキマーゼ阻害剤を提供するものである。

さらに、本発明は上記イミダゾリジン誘導体（1）および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供するものである。

さらに、本発明は上記イミダゾリジン誘導体（1）の医薬への使用を提供するものである。

さらに、本発明は上記イミダゾリジン誘導体（1）の有効量を患者に投与することを特徴とするアンジオテンシンⅡ生産の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明のイミダゾリジン誘導体は、一般式（1）で表されるものであるが、当該一般式（1）中、AおよびBで示される芳香族炭化水素基としては、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントラセニル基、フェナントレニル基等が挙げられるが、このうちフェニル基、ナフチル基が特に好ましい。

この芳香族炭化水素基の環上に置換し得る基として、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアルキレンジオキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、炭素数2～5のアルカノイルアミノ基、炭素数1～4のアルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてよいカルボキシル基、炭素数1～4のアルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてよいカルボキシアルキル基、炭素数1～4のアルキル

またはアルケニル基でエステル化されていてもよいカルボキシアルキルオキシ基、N-アルキルピペラジニルカルボニル基、N-アルキルピペラジニルカルボニルアルキル基、N-アルキルピペラジニルカルボニルアルキルオキシ基、およびホルホリノカルボニル基から選ばれる1~3個の基が挙げられる。このうち、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が例示される。また、炭素数1~4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基およびn-ブチル基等の直鎖のアルキル基、並びにイソプロピル基、sec-ブチル基およびtert-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。さらに、炭素数1~4のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基およびn-ブトキシ基等の直鎖のアルキルオキシ基、並びにイソプロピルオキシ基、sec-ブトキシ基およびtert-ブトキシ基等の分岐のアルキルオキシ基が例示される。

炭素数1~4のアルキレンジオキシ基としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、トリメチレンジオキシ基等が挙げられるが、エチレンジオキシ基が特に好ましい。炭素数2~5のアルカノイルアミノ基としては、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、ペンタノイルアミノ基等が挙げられるが、アセチルアミノ基が特に好ましい。

上記のカルボキシル基、カルボキシアルキル基、またはカルボキシアルキルオキシ基にエステル化し得る炭素数1~4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基およびn-ブチル基等の直鎖のアルキル基、並びにイソプロピル基、sec-ブチル基およびtert-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。また、これらの基にエステル化し得るアルケニル基としては、ビニル基、アリル基、3-ブテニル基等が挙げられる。また、カルボキシアルキル基としてはカルボキシC₁₋₄アルキル基が好ましく、具体的にはカルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基等が挙げられる。さらにカルボキシアルキルオキシ基としてはカルボキシC₁₋₄アルキルオキシ基が好ましく、具体的にはカルボキシメトキシ基、2-カルボキシエトキシ基、3-カルボキシプロポキシ基等が挙げられる。

N-アルキルピペラジニルカルボニル基、N-アルキルピペラジニルカルボニ

ルアルキル基またはN-アルキルピペラジニルカルボニルアルキルオキシ基における窒素原子上のアルキル基としては炭素数1～4のアルキル基が挙げられる。ここで、炭素数1～4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基およびn-ブチル基等の直鎖のアルキル基、並びにイソプロピル基、sec-ブチル基およびtert-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。またN-アルキルピペラジニルカルボニルアルキル基としては、N-C₁₋₄アルキルピペラジニルカルボニルC₁₋₄アルキル基が好ましく、具体的にはN-C₁₋₄アルキルピペラジニルカルボニルメチル基、N-C₁₋₄アルキルピペラジニルカルボニルエチル基、N-C₁₋₄アルキルピペラジニルプロピル基等が挙げられる。さらにN-アルキルピペラジニルカルボニルアルキルオキシ基としてはN-C₁₋₄アルキルピペラジニルカルボニルC₁₋₄アルキルオキシ基が好ましく、具体的にはN-C₁₋₄アルキルピペラジニルカルボニルメトキシ基、N-C₁₋₄アルキルピペラジニルカルボニルエトキシ基、N-C₁₋₄アルキルピペラジニルカルボニルプロポキシ基等が挙げられる。

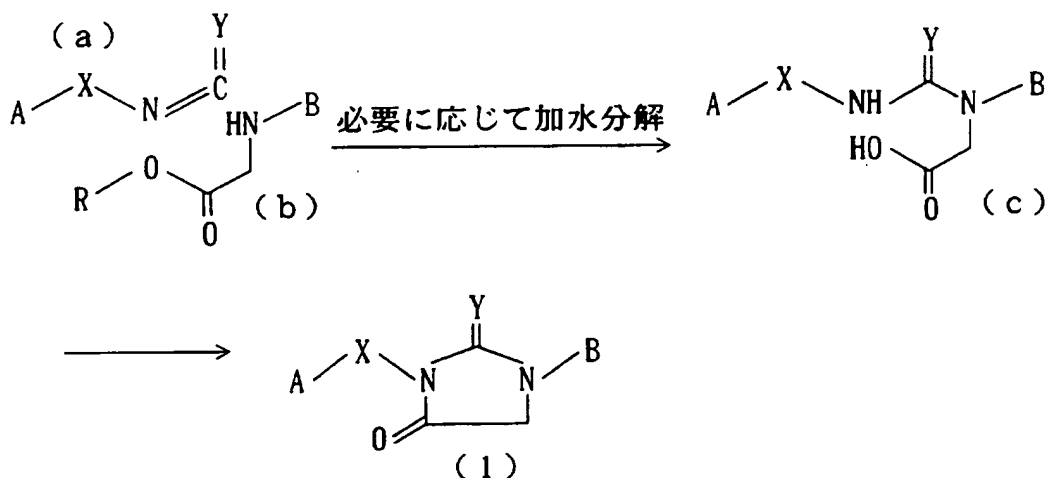
AおよびBの芳香族炭化水素基上には、上記の置換基から選ばれる1～3個が置換し得るが、このうちAの芳香族炭化水素基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアルキレンジオキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、炭素数1～4のアルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、炭素数1～4のアルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてもよいカルボキシアルキル基、炭素数1～4のアルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてもよいカルボキシアルキルオキシ基、N-アルキルピペラジニルカルボニル基、N-アルキルピペラジニルカルボニルアルキル基、およびN-アルキルピペラジニルカルボニルアルキルオキシ基から選ばれる基が好ましい。より好ましいAの芳香族炭化水素基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、エチレンジオキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、炭素数1～4のアルキルまたはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、炭素数1～4のアルキルまたはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシメチル基、炭素数

1～4のアルキルまたはアリル基でエステル化されていてもよいカルボキシメトキシ基、N-メチルピペラジニルカルボニル基、N-メチルピペラジニルカルボニルメチル基、N-メチルピペラジニルカルボニルメトキシ基が挙げられる。

一方、Bの芳香族炭化水素基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、フェノキシ基、炭素数2～5のアルカノイルアミノ基、炭素数1～4のアルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基およびN-アルキルピペラジニルカルボニル基、モルホリノカルボニル基から選ばれる基が好ましい。より好ましいBの芳香族炭化水素基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、フェノキシ基、アセチルアミノ基、炭素数1～4のアルキル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、N-メチルピペラジニルカルボニル基、モルホリノカルボニル基が挙げられる。

本発明のイミダゾリジン誘導体(1)は、必要に応じて通常の有機化学反応に使用される保護基を用いて官能基を保護し、例えば以下に示す合成法(A)または合成法(B)により製造することができる。

合成法(A)



(式中、Rは水素原子またはカルボキシ保護基を示し、A、B、XおよびYは前記と同じものを示す)

すなわち、(チオ)イソシアネート誘導体(a)にN-置換グリシン誘導体(b)を反応させ、Rがカルボキシ保護基である場合には当該保護基を加水分解

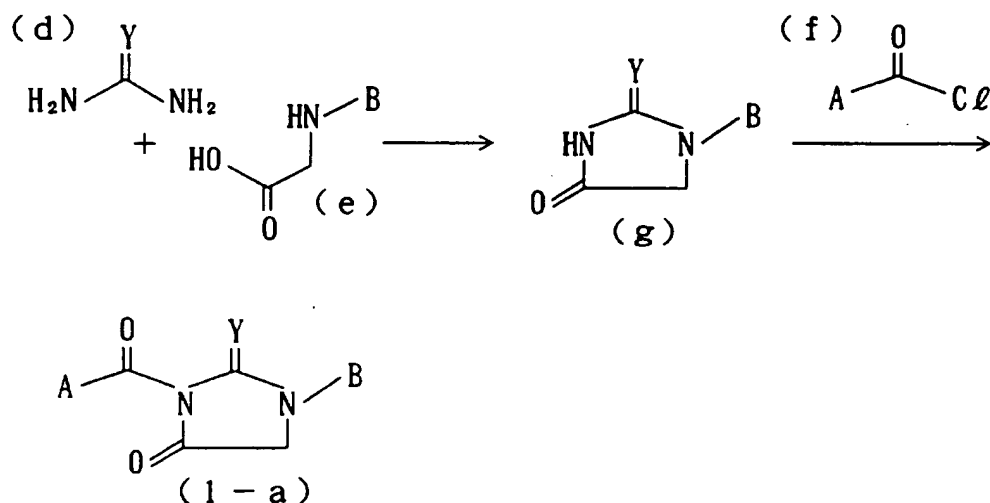
解により脱離せしめて化合物(c)とした後、これを閉環反応に付すことにより、本発明のイミダゾリジン誘導体(1)が得られる。

(チオ)イソシアネート誘導体(a)とN-置換グリシン誘導体(b)との反応はベンゼン、テトラヒドロフラン等の溶媒中で通常のウレタン化反応の条件に従い、室温～100℃の範囲で攪拌することにより行われる。

カルボキシ保護基(R)としては、メチル基等の容易に脱離する基が好ましく、当該保護基の脱離反応としては水酸化ナトリウム等のアルカリを用いて加水分解する方法が好ましい。

化合物(c)の閉環反応は、例えばトリエチルアミン等の塩基の存在下にクロロ炭酸エステルを反応させることにより行うのが簡便である。

合成法(B)



(式中、A、BおよびYは前記と同じものを示す)

すなわち、(チオ)尿素(d)とN-置換グリシン誘導体(e)とを脱アンモニアおよび脱水縮合させてイミダゾリジン類(g)とした後、これにアシルクロリド(f)を反応させることにより、Xがカルボニルである本発明イミダゾリジン誘導体(1-a)が得られる。

(チオ)尿素(d)とN-置換グリシン誘導体(e)との反応は、通常の脱水縮合反応の条件に従い、例えば、(チオ)尿素(d)とN-置換グリシン誘導体(e)を、溶媒中または無溶媒中で50℃～200℃に加熱することによって、イミダゾリジン類(g)とすることができる。

イミダゾリジン類 (g) とアシルクロリド (f) との反応は、通常のN-アシル化反応の条件に従い、例えばピリジン等の塩基の存在下に氷冷下～100℃の温度で攪拌することにより行われる。

さらに、これらの方法で合成したイミダゾリジン誘導体の置換基は、公知の方法で変換することができる。

本発明のイミダゾリジン誘導体 (1) は、後記試験例に示すように優れたキマーゼ阻害活性を有し、さらにセリンプロテアーゼの1種であるカテプシンGおよびキモトリプシンに対しても優れた阻害活性を有する。

奥西ら (奥西秀樹, 塩田直孝, 高井真司, 宮崎瑞夫・「炎症」14巻, 3号, 193-197頁, 1994年) は、ヒトと同じAng II生成経路を有するイヌの総頸動脈バルーン傷害のモデルを用いて、PTCA後の再狭窄におけるキマーゼの役割を考察している。この報文は、ビーグル犬の総頸動脈にバルーン傷害を与えると傷害側動脈に肥厚を生じ、傷害側動脈の酵素活性レベルは対照側に比較して、ACEが4.6倍、キマーゼは2.2倍にも上昇し、mRNAレベルでもACEが4.8倍、キマーゼは3.4倍に上昇したと報告している。また、血管組織像でも、傷害側のAng II濃度が、対照側の約2倍に増加したと記載されている。これらの実験事実から奥西らは、バルーンカテーテルによる物理的傷害が血管壁に加わると、それに反応してキマーゼとACEはいずれも遺伝子発現が増加し、酵素活性が上昇するものと考察し、ここで、mRNAレベルではむしろACEがキマーゼより上昇しているにも係わらず、酵素活性レベルではキマーゼがACEに比べて約5倍上昇していることは、PTCA後の再狭窄におけるキマーゼの重要な役割を示すものであると結論している。

この報告から、キマーゼが関与する傷害箇所における局所的なAng IIの産生増加が、Ang IIの増殖因子様活性を通じて、平滑筋の内膜への遊走、内膜での増殖、細胞外基質産生昂進等に繋がり、これらの結果として再狭窄が惹起されるものと考察される。本発明のイミダゾリジン誘導体は、後記試験例に示すように、ヒト心臓キマーゼを阻害する。このことは、本発明の化合物がキマーゼ活性の阻害を通じてAng IIの過剰生成を抑制し、Ang IIの生産の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療に有効であることを強く示唆するものである。

このような疾患の例としては、心不全、心肥大、うっ血性心疾患、高血圧症、動脈硬化、末梢循環障害、PCTA施行後の血管再狭窄、糖尿病性腎障害または非糖尿病性腎障害等が挙げられる。これらの疾患は、心臓、末梢血管および腎臓において、Ang IIの増殖因子様活性により、心臓あるいは血管内膜が肥厚することが病因とされているので、本発明のイミダゾリジン誘導体は、キマーゼ活性を阻害することにより、これらの心臓・循環器系疾患の予防・治療に有効である。

本発明のイミダゾリジン誘導体を医薬として使用するには、イミダゾリジン誘導体を1種もしくは2種以上を配合して、必要に応じて薬学的に許容される担体を配合し、常法に従って投与方法に応じた剤形の組成物として用いればよい。例えば、経口投与には、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、ドライシロップ剤等の剤形が例示され、非経口投与には、注射剤の他、坐薬、腔坐薬等の坐剤、噴霧剤等の経鼻投与剤、軟膏、経皮吸収性テープ等の経皮吸収剤が例示される。さらに、本発明の有効成分の効果を高めるために、アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル等の臨床に応用されているACE阻害剤と併用することも可能である。

本発明の化合物の臨床投与量は、症状、重症度、年齢、合併症の有無等によって異なり、また製剤によっても異なるが、経口投与の場合は、有効成分として、通常成人1日当たり1～1000mg、好ましくは1～500mg、より好ましくは5～100mg、非経口投与の場合は、経口投与の場合の10分の1量～2分の1量を投与すればよい。これらの投与量は、患者の年齢、症状等により適宜増減することが可能である。

本発明の化合物の毒性は低く、例えば後記実施例1および2の化合物の、5週齢の雄性マウスに対する経口投与後24時間での急性毒性値LD₅₀は、1g/kg以上であった。この値は予想される臨床用量の50倍以上であり、これらの化合物の安全性は高いと判断される。

実施例

以下、実施例に基づいて、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものではないことは言うまでもない。

実施例 1. 3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-1-(4-クロロフェニル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物 1) の合成:

4-クロロフェニルアミノ酢酸メチルエステル 3 g (15 mmol) をベンゼン 40 ml に溶解し、4-クロロベンゼンスルフォニルイソシアネート 2.2 ml (15 mmol) を添加し、1 時間攪拌した。生じた結晶を濾取し、白色の N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N'-(4-クロロフェニル)-N'-メトキシカルボニルメチルウレア (6.1 g) を得た。

得られたウレア誘導体 2.6 g (6.2 mmol) をメタノール / 1 N-NaOH (1/1) 混液 50 ml に溶解し、5 時間攪拌した。反応液を微酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。次いで n-ヘキサン / 酢酸エチルから結晶化し、白色の N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N'-(4-クロロフェニル)-N'-カルボキシメチルウレア (2.2 g) を得た。

得られたカルボン酸体 (2.2 g, 5.5 mmol) を無水テトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、トリエチルアミン 2 ml (15.5 mmol) を加えて 0 °C に冷却した。クロロ炭酸エチル 0.66 ml (6.9 mmol) を加え、そのままの温度で 1 時間攪拌後、室温に戻し、2 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、n-ヘキサン / 酢酸エチルから結晶化し、無色の標題化合物 1.0 g を得た。また、濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 300 mg を得た。合計 1.3 g (収率 59.2%)。

性状: 無色結晶,

融点: 239-240 °C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 4.49(s, 2H), 7.4-8.1(m, 8H)

実施例 2. 1-フェニル-3-(2-トルエンスルフォニル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物 2) の合成:

実施例 1 と同様にして、フェニルアミノ酢酸メチルエステルと、2-トルエンスルフォニルイソシアネートから得られた N-(2-トルエンスルフォニル)-

N' -フェニル-N' -カルボキシメチルウレア 1.6 g (4.6 mmol) から、
標題化合物 280 mg (18.4% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：186 - 190 °C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.64(s, 3H), 4.59(s, 2H),

7.1-8.1(m, 9H)

実施例 3. 3-ベンゼンスルフォニル-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-
ジオン (化合物 3) の合成：

実施例 1 と同様にして、フェニルアミノ酢酸メチルエステルと、ベンゼンスル
フォニルイソシアネートから得られた N-(ベンゼンスルフォニル)-N'-フェ
ニル-N'-カルボキシメチルウレア 1.5 g (4.5 mmol) から、実施例
1 と同様にして、標題化合物 520 mg (36.6% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：212.5 - 214 °C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.53(s, 2H), 7.1-8.1(m, 10H)

実施例 4. 3-(4-クロロベンゼンスルフェニル)-1-フェニルイミダゾリ
ジン-2, 4-ジオン (化合物 4) の合成：

実施例 1 と同様にして、フェニルアミノ酢酸メチルエステルと、4-クロロベ
ンゼンスルフォニルイソシアネートから得られた N-(4-クロロベンゼンスル
フォニル)-N'-フェニル-N'-カルボキシメチルウレア 3.0 g (8.6
mmol) から、実施例 1 と同様にして、標題化合物 2.3 g (81.0% 収率)
を得た。

性状：無色結晶，

融点：188 - 192 °C，

PMR (δ ppm, CDCl₃) : 4.27(s, 2H), 7.2-8.2(m, 9H)

実施例 5. 1-フェニル-3-(4-トルエンスルフォニル)イミダゾリジン-
2, 4-ジオン (化合物 5) の合成：

実施例 1 と同様にして、フェニルアミノ酢酸メチルエステルと、4-トルエン
スルフォニルイソシアネートから得られた N-(4-トルエンスルフォニル)-

N' - フェニル - N' - カルボキシメチルウレア 2.0 g (5.7 mmol) から、実施例 1 と同様にして、標題化合物 0.6 g (31.9% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：204 - 206 °C，

PMR (δ ppm, CDCl₃) : 2.42(s, 3H), 4.25(s, 2H), 7.2-8.2(m, 9H)

実施例 6. 3 - (2 - クロロベンゼンスルフォニル) - 1 - フェニルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (化合物 6) の合成：

フェニルアミノ酢酸メチルエステル 1.4 g (7.82 mmol) と、2 - クロロベンゼンスルフォニルイソシアネート 1.7 g (7.82 mmol) から実施例 1 と同様にして、標題化合物 760 mg (27.7% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：217 - 220 °C，

PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 4.70(s, 2H), 7.0-8.2(m, 9H)

実施例 7. 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (2, 6 - ジフルオロベンゾイル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (化合物 7) の合成：

実施例 1 と同様にして、4 - クロロフェニルアミノ酢酸メチルエステルと、2, 6 - ジフルオロベンゾイルイソシアネートから得られた N - (2, 6 - ジフルオロベンゾイル) - N' - (4 - クロロフェニル) - N' - カルボキシメチルウレア 0.5 g (1.4 mmol) から、実施例 1 と同様にして、標題化合物 320 mg (65.6% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：197 - 199.5 °C，

PMR (δ ppm, DMSO - d₆) : 4.65(s, 2H), 7.2-7.8(m, 7H)

実施例 8. 3 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 - フェニルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (化合物 8) の合成：

合成法 (C) に従い、1 - フェニルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン 500 mg (2.84 mmol) をピリジン 20 ml に溶解し、これに氷冷下に p - クロロベンゾイルクロライド 500 mg (2.86 mmol) を滴下して加え、0 ~ 5 °C で 2 時間攪拌し、次いで、反応混合物に稀塩酸を加え、析出した結晶を吸引濾過して収

集した。この粗結晶をn-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して表題化合物 220mg (25%収率)を得た。

性状：無色結晶，

融点：182.5-183.5℃，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.63(s, 2H), 7.1-8.1(m, 9H)

実施例 9. 3-ベンゾイル-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物 9) の合成：

実施例 1 と同様にして、フェニルアミノ酢酸メチルエステルと、ベンゾイルイソシアネートから得られたN-ベンゾイル-N'-フェニル-N'-カルボキシメチルウレア 1.0g (3.4mmol) から、実施例 1 と同様にして、標題化合物 710mg (75.6%収率)を得た。

性状：無色結晶，

融点：188-192℃，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.66(s, 2H), 7.1-8.1(m, 10H)

実施例 10. 3-(2-クロロベンゾイル)-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物10) の合成：

1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 560mg (3.18mmol) と 2-クロロベンゾイルクロライド 560mg (3.22mmol) から実施例 8 と同様に反応させ、反応終了後、ピリジンを減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、稀塩酸、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液：塩化メチレン) で精製し、n-ヘキサン/酢酸エチルから結晶化して標題化合物 130mg (12.9%収率)を得た。

性状：無色結晶，

融点：184-185℃，

PMR (δ ppm, CDCl₃) : 4.45(s, 2H), 7.2-7.7(m, 9H)

実施例 11. 3-(3, 4-ジクロロベンゾイル)-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物11) の合成：

1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 930mg (5.28mmol) と

3, 4-ジクロロベンゾイルクロライド 1.1 g (5.28 mmol) から実施例 8 と同様にして標題化合物 1.5 g (82.0% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：202-203°C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.62(s, 2H), 7.1-8.4(m, 8H)

実施例 12. 1-フェニル-3-(4-メトキシベンゾイル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物12) の合成：

1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 510 mg (2.90 mmol) と 4-メトキシベンゾイルクロライド 500 mg (2.93 mmol) から実施例 8 と同様にして標題化合物 760 mg (86.3% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：161-163°C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.89(s, 3H), 4.66(s, 2H),
7.0-8.1(m, 9H)

実施例 13. 1-フェニル-3-(3-メトキシベンゾイル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物13) の合成：

1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 580 mg (3.30 mmol) と 3-メトキシベンゾイルクロライド 560 mg (3.29 mmol) から実施例 8 と同様に反応させ、反応終了後、ピリジンで減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、稀塩酸、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液：n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、n-ヘキサン/酢酸エチルから結晶化して標題化合物 90 mg (10.2% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：161-162°C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.83(s, 3H), 4.64(s, 2H),
7.1-7.7(m, 9H)

実施例 14. 3-(2, 6-ジメチルベンゾイル)-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物14) の合成：

1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 1.1 g (6.25 mmol) と 2, 6-ジメチルベンゾイルクロライド 1.12 g (6.65 mmol) をピリジン 30 ml に溶解し、60℃で3時間反応させ、反応終了後、ピリジンを減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、稀塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液：n-ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、n-ヘキサン／酢酸エチルから結晶化して標題化合物 122 mg (5.8% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：135-137℃，

PMR (δ ppm, CDCl₃) : 2.33(s, 6H), 4.40(s, 2H), 7.0-7.6(m, 8H)

実施例 15. 3-(4-フェニルベンゾイル)-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物15) の合成：

1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 530 mg (3.00 mmol) と 4-フェニルベンゾイルクロライド 650 mg (3.00 mmol) から、実施例 8 と同様に反応させ、反応終了後、ピリジンを減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、稀塩酸、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液：n-ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、n-ヘキサン／酢酸エチルから結晶化して標題化合物 100 mg (9.9% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：196-198℃，

PMR (δ ppm, CDCl₃) : 4.52(s, 2H), 7.2-8.2(m, 14H)

実施例 16. 3-ベンゾイル-1-フェニルイミダゾリジン-4-オン-2-チオン (化合物16) の合成：

実施例 1 と同様にして、フェニルアミノ酢酸エチルエステル 1.0 g (5.59 mmol) とベンゼンスルフォニルイソチオシアネート 960 mg (5.89 mmol) から、N-ベンゼンスルフォニル-N'-フェニル-N'-エトキシカルボニルメチルチオウレア 1.8 g を得た。得られたチオウレア誘導体 1.6 g (4.68 mmol) から実施例 1 と同様にして、標題化合物 180 mg

(13.0%収率)を得た。

性状：無色結晶，

融点：172-174℃，

PMR (δ ppm, CDCl₃) : 4.66(s, 2H), 7.2-8.1(m, 10H)

実施例 17. 3-(3-フェノキシベンゾイル)-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物17) の合成：

1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 500 mg (2.80 mmol) と、3-フェノキシベンゾイルクロライド 600 mg (3.00 mmol) から実施例 8 と同様に反応させ、反応終了後、ピリジンを減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、稀塩酸、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、n-ヘキサン/酢酸エチルから結晶化して標題化合物 780 mg (69.9%収率)を得た。

性状：無色結晶，

融点：157-158℃，

PMR (δ ppm, CDCl₃) : 4.62(s, 2H), 7.0-7.9(m, 14H)

実施例 18. 3-(2-フェノキシベンゾイル)-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物18) の合成：

1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 500 mg (2.80 mmol) と、2-フェノキシベンゾイルクロライド 700 mg (3.00 mmol) から実施例 8 と同様に反応させ、反応終了後、ピリジンを減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、稀塩酸、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液：n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、n-ヘキサン/酢酸エチルから結晶化して標題化合物 360 mg (32.8%収率)を得た。

性状：無色結晶，

融点：127-128℃，

PMR (δ ppm, CDCl₃) : 4.23(s, 2H), 6.7-7.9(m, 14H)

実施例 19. 3-(4-フェノキシベンゼンスルフォニル)-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物19) の合成：

N-フェニルアミノ酢酸 1.25 g (8.29 mmol) のテトラヒドロフラン 100 ml の溶液に、4-フェノキシベンゼンスルフォニルイソシアネート 2.0 g (8.29 mmol) を室温に加え、16時間攪拌した。反応終了後、反応液を 0℃に冷却し、トリエチルアミン 2.09 g (20.7 mmol) およびクロル酢酸エチル 900 mg (8.29 mmol) を加え、0℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応液に1N塩酸水溶液 40 ml および飽和食塩水 60 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は、水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。得られた粗生成物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3：1）で精製し、ヘキサン／酢酸エチルから結晶化して、標題化合物 310 mg (9.2%収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：157－157.5℃，

PMR (δ ppm, CDCl₃) : 4.32(s, 2H), 7.0-8.2(m, 14H)

実施例 20. 1-フェニル-3-(3-メトキシベンゼンスルフォニル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物20) の合成：

N-フェニルアミノ酢酸 3.39 g (22.5 mmol) と、3-メトキシベンゼンスルフォニルイソシアネート 4.78 g (22.5 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 0.30 g (3.8%収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：201－201.5℃，

PMR (δ ppm, CDCl₃) : 3.89(s, 3H), 4.31(s, 2H), 7.1-7.8(m, 9H)

実施例 21. 1-フェニル-3-(4-メトキシベンゼンスルフォニル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物21) の合成：

N-フェニルアミノ酢酸 2.10 g (13.9 mmol) と、4-メトキシベンゼンスルフォニルイソシアネート 2.95 g (13.9 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 1.70 g (35.1%収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：210.5－211℃，

PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 3.86(s, 3H), 4.51(s, 2H),

7.1-8.0(m, 9H)

実施例 22. 3-(3,4-ジメトキシベンゼンスルフォニル)-1-フェニル
イミダゾリジン-2,4-ジオン (化合物22) の合成:

N-フェニルアミノ酢酸 2.09 g (13.8 mmol) と、3,4-ジメトキシ
ベンゼンスルフォニルイソシアネート 3.35 g (13.8 mmol) から、実施
例 19 と同様にして標題化合物 2.01 g (38.7%収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 209-210°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 3.83(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.51(s, 2H),

7.1-7.7(m, 8H)

実施例 23. 3-(4-フルオロベンゼンスルフォニル)-1-フェニルイミ
ダゾリジン-2,4-ジオン (化合物23) の合成:

N-フェニルアミノ酢酸 2.09 g (13.8 mmol) と、4-フルオロベン
ゼンスルフォニルイソシアネート 2.75 g (13.8 mmol) から、実施
例 19 と同様にして標題化合物 2.41 g (50.2%収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 196.5-197°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 4.51(s, 2H), 7.1-8.2(m, 9H)

実施例 24. 3-(4-ブロモベンゼンスルフォニル)-1-フェニルイミ
ダゾリジン-2,4-ジオン (化合物24) の合成:

N-フェニルアミノ酢酸 2.05 g (13.6 mmol) と、4-ブロモベンゼ
ンスルフォニルイソシアネート 3.55 g (13.6 mmol) から、実施例 19
と同様にして標題化合物 3.15 g (56.5%収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 190-191°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 4.50(s, 2H), 7.0-8.0(m, 9H)

実施例 25. 3-(3-フェノキシベンゼンスルフォニル)-1-フェニルイ
ミダゾリジン-2,4-ジオン (化合物25) の合成:

N-フェニルアミノ酢酸 1.67 g (11.1 mmol) と、3-フェノキシベ

ンゼンスルフォニルイソシアネート 2.69 g (11.1 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 2.04 g (45.3% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：150 - 151 °C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.52(s, 2H), 7.1-7.8(m, 14H)

実施例 26. 3-(4-ニトロベンゼンスルフォニル)-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物25) の合成：

N-フェニルアミノ酢酸 1.87 g (12.4 mmol) と、4-ニトロベンゼンスルフォニルイソシアネート 2.82 g (12.4 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 0.54 g (11.6% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：203.5 - 204.5 °C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.52(s, 2H), 7.1-8.5(m, 9H)

実施例 27. 3-(3, 4-ジメチルベンゼンスルフォニル)-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物27) の合成：

N-フェニルアミノ酢酸 1.63 g (10.8 mmol) と、3, 4-ジメチルベンゼンスルフォニルイソシアネート 2.78 g (10.8 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 1.93 g (49.6% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：227 - 228 °C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.32(s, 6H), 4.52(s, 2H),
7.1-7.8(m, 8H)

実施例 28. 1-フェニル-3-(4-フェニルベンゼンスルフォニル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物28) の合成：

N-フェニルアミノ酢酸 0.15 g (0.99 mmol) と、4-フェニルベンゼンスルフォニルイソシアネート 0.26 g (0.99 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 0.11 g (28.3% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：222 - 224 °C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.53(s, 2H), 7.1-8.2(m, 14H)

実施例 29. 3-(1, 4-ベンゾジオキサン-6-スルフォニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物29) の合成:

N-フェニルアミノ酢酸 0.34 g (2.25 mmol) と、1, 4-ベンゾジオキサン-6-スルフォニルイソシアネート 0.56 g (2.22 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 0.33 g (39.6% 収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 225.5 - 226°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.3-4.3(m, 4H), 4.51(s, 2H),
7.1-7.6(m, 8H)

実施例 30. 3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-1-(4-フェノキシフェニル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物30) の合成:

N-(4-フェノキシフェニル)アミノ酢酸 0.57 g (2.35 mmol) と、4-クロロベンゼンスルフォニルイソシアネート 0.60 g (2.34 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 0.53 g (51.3% 収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 179.5 - 181°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.50(s, 2H), 6.9-8.1(m, 13H)

実施例 31. 3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-1-(2-フェノキシフェニル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物31) の合成:

N-(2-フェノキシフェニル)アミノ酢酸 0.57 g (2.35 mmol) と、4-クロロベンゼンスルフォニルイソシアネート 0.60 g (2.34 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 0.53 g (51.3% 収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 179.5 - 181°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.50(s, 2H), 6.9-8.1(m, 13H)

実施例 32. 3-(3-メトキシカルボニルベンゼンスルフォニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物32) の合成:

N-フェニルアミノ酢酸 0.35 g (2.32 mmol) と、3-メトキシカル

ボニルベンゼンスルフォニルイソシアネート 0.56 g (2.32 mmol) から、
実施例 19 と同様にして標題化合物 0.41 g (47.4% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：170 - 171 °C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.92(s, 3H), 4.51(s, 2H),

7.1-8.4(m, 8H), 9.28(s, 1H)

実施例 33. 3 - (3 - アリルオキシカルボニルベンゼンスルフォニル) - 1 -
フェニル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (化合物 33) の合成：

N - フェニルアミノ酢酸 0.37 g (2.45 mmol) と、3 - アリルオキシ
カルボニルベンゼンスルフォニルイソシアネート 0.66 g (2.47 mmol)
から、実施例 19 と同様にして標題化合物 0.99 g (19.9% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：155.5 - 156 °C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.50(s, 2H), 4.8-4.9(d, 2H),

5.2-5.5(d, 2H), 6.0-6.1(m, 1H), 7.1-8.6(m, 9H)

実施例 34. 3 - (3 - カルボキシベンゼンスルフォニル) - 1 - フェニル - イ
ミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (化合物 34) の合成：

実施例 33 で得た 3 - (3 - アリルオキシカルボニルベンゼンスルフォニル)
- 1 - フェニル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン 400 mg (1.00 mmol)
を 10% ギ酸 / テトラヒドロフラン (THF) 溶液 10 ml に溶解し、減圧下に脱
気した。これにテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 50 mg および
トリフェニルホスフィン 50 mg を加え、遮光下に室温で 2 時間攪拌した。反応終
了後、反応液を減圧下に濃縮し、残渣として得られた粗結晶を濾取し、酢酸エチ
ルで洗浄した後乾燥して、標題化合物 350 mg (97.0% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：231 - 232 °C (分解)，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.50(s, 2H), 7.1-8.4(m, 8H),

8.54(s, 1H), 13.68(brs, 1H)

実施例 35. 3 - (3 - メトキシカルボニルベンゼンスルフォニル) - 1 - フェ

ニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物35) の合成:

N-フェニルアミノ酢酸 0.35 g (2.32 mmol) と、3-メトキシカルボニルベンゼンスルフォニルイソシアネート 0.56 g (2.32 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 0.28 g (32.3% 収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 186.5 - 187.5°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 3.90(sm3H), 4.52(s, 2H),

7.1-7.6(m, 5H), 8.1-8.3(m, 4H)

実施例 36. 3-(4-アリルオキシカルボニルベンゼンスルフォニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物36) の合成:

N-フェニルアミノ酢酸 1.25 g (8.28 mmol) と、4-アリルオキシカルボニルベンゼンスルフォニルイソシアネート 2.22 g (8.29 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 2.53 g (76.2% 収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 139 - 140.5°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 4.52(s, 2H), 4.8-4.9(t, 2H),

5.2-5.5(m, 2H), 6.0-6.1(m, 1H), 7.1-8.3(m, 9H)

実施例 37. 3-(4-カルボキシベンゼンスルフォニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物37) の合成:

実施例 36 で得た 3-(4-アリルオキシカルボニルベンゼンスルフォニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン 2.4 g (5.62 mmol) から、実施例 34 と同様にして標題化合物 1.10 g (54.3% 収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 230 - 233°C (分解),

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 4.52(s, 2H), 7.1-8.3(m, 9H),

13.61(brs, 1H)

実施例 38. 3-(4-メトキシカルボニルメチルオキシベンゼンスルフォニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物38) の合成:

N-フェニルアミノ酢酸 0.31 g (2.05 mmol) と、4-メトキシカル

ボニルメチルオキシベンゼンスルフォニルイソシアネート 0.55 g (2.04 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 0.35 g (42.7%収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：204－206℃，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.70(sm3H), 4.51(s, 2H), 4.96(s, 2H),
7.1-8.0(m, 9H)

実施例 39. 3-(4-アリルオキシカルボニルオキシベンゼンスルフォニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物39) の合成：

N-フェニルアミノ酢酸 1.67 g (11.1 mmol) と、4-アリルオキシカルボニルオキシベンゼンスルフォニルイソシアネート 3.29 g (11.1 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 3.25 g (68.3%収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：165－167℃，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.51(s, 2H), 4.6-4.7(m, 2H),
5.01(s, 1H), 5.2-5.4(m, 2H), 5.8-6.0(m, 1H), 7.1-8.0(m, 9H)

実施例 40. 3-(4-カルボキシメチルオキシベンゼンスルフォニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物40) の合成：

実施例 39 で得た 3-(4-アリルオキシカルボニルオキシベンゼンスルフォニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン 2.95 g (6.47 mmol) から、実施例 34 と同様にして標題化合物 1.75 g (66.5%収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：223.5－225℃ (分解)，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.51(s, 2H), 4.75(s, 2H),
7.1-8.0(m, 9H),

実施例 41. 3-(4-メトキシカルボニルメチルシベンゼンスルフォニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物41) の合成：

N-フェニルアミノ酢酸 0.33 g (2.19 mmol) と、4-メトキシカルボニルメチルベンゼンスルフォニルイソシアネート 0.56 g (2.18 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 0.28 g (33.1% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：204-206 °C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.62(s, 3H), 3.86(s, 2H),

4.53(s, 2H), 7.1-8.1(m, 9H)

実施例 42. 3-(4-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルフォニル)-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物42) の合成:

N-フェニルアミノ酢酸 0.89 g (5.89 mmol) と、4-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルフォニルイソシアネート 1.65 g (5.88 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 1.37 g (56.3% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：152-154 °C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.90(s, 2H), 4.53(s, 2H),

4.4-5.9(m, 5H), 7.1-8.1(m, 9H)

実施例 43. 3-(4-カルボキシメチルベンゼンスルフォニル)-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物43) の合成:

実施例 42 で得た 3-(4-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルフォニル)-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 1.17 g (2.65 mmol) から、実施例 34 と同様にして標題化合物 0.75 g (76.6% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：239-239.5 °C (分解)，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.75(s, 2H), 4.53(s, 2H),

7.1-8.0(m, 9H), 12.57(s, 1H)

実施例 44. 3-(3-メトキシカルボニルメチルベンゼンスルフォニル)-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物44) の合成:

N-フェニルアミノ酢酸 0.33 g (2.19 mmol) と、3-メトキシカルボニルメチルベンゼンスルフォニルイソシアネート 0.56 g (2.18 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 0.23 g (27.1% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：151.5 - 152°C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.63(s, 3H), 3.89(s, 2H),
4.54(s, 2H), 7.1-8.0(m, 9H)

実施例 45. 3-(3-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルフォニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物45) の合成：

N-フェニルアミノ酢酸 1.48 g (9.80 mmol) と、3-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルフォニルイソシアネート 2.76 g (9.80 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 0.55 g (13.6% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：124 - 125°C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.92(s, 2H), 4.54(s, 2H),
4.4-6.0(m, 5H), 7.1-8.0(m, 9H)

実施例 46. 3-(3-カルボキシメチルベンゼンスルフォニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物46) の合成：

実施例 45 で得た 3-(3-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルフォニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン 0.43 g (0.97 mmol) から、実施例 34 と同様にして標題化合物 80 mg (22.7% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：205 - 206°C (分解)，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.76(s, 2H), 4.54(s, 2H),
7.1-7.8(m, 7H), 7.96(s, 2H), 12.53(s, 1H)

実施例 47. 3-(3-N-メチルピペラジルカルボニルベンゼンスルフォニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物47) の合成：

実施例 34 で得た 3-(3-カルボキシベンゼンスルフォニル)-1-フェニルーイミダゾリジン-2,4-ジオン 200 mg (0.56 mmol) を塩化チオニル 1.0 ml に懸濁させ、80℃で2時間攪拌して、酸塩化物とした。反応終了後、反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を 25 ml の THF に溶解し、氷冷下に N-メチルピペラジン 0.065 ml (0.59 mmol) を加えて 30 分間攪拌した。反応液中に析出した無色結晶を濾取し、標題化合物 140 mg (52.6% 収率) を塩酸塩として得た。

性状：無色結晶，

融点：151-153℃，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.76(s, 3H), 2.8-3.8(m, 8H),

4.52(s, 2H), 7.1-8.2(m, 9H), 10.9-11.2(brs, 1H)

実施例 48. 3-(4-N-メチルピペラジルカルボニルベンゼンスルフォニル)-1-フェニルーイミダゾリジン-2,4-ジオン (化合物48) の合成：

実施例 37 で得た 3-(4-カルボキシベンゼンスルフォニル)-1-フェニルーイミダゾリジン-2,4-ジオン 0.20 g (0.56 mmol) から実施例 47 と同様にして、標題化合物 230 mg (86.5% 収率) を塩酸塩として得た。

性状：無色結晶，

融点：212-214℃，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.75(s, 3H), 2.9-3.8(m, 8H),

4.53(s, 2H), 7.1-8.2(m, 9H), 11.14(brs, 1H)

実施例 49. 3-(4-N-メチルピペラジルカルボニルメチルオキシベンゼンスルフォニル)-1-フェニルーイミダゾリジン-2,4-ジオン (化合物49) の合成：

実施例 40 で得た 3-(4-カルボキシメチルオキシベンゼンスルフォニル)-1-フェニルーイミダゾリジン-2,4-ジオン 0.20 g (0.51 mmol) から実施例 47 と同様にして、標題化合物 140 mg (53.7% 収率) を塩酸塩として得た。

性状：無色結晶，

融点：150-154℃，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.74(s, 3H), 2.9-3.5(m, 8H),
4.52(s, 2H), 5.09(s, 2H), 7.1-8.0(m, 9H), 9.8-10.5(brs, 1H)

実施例 50. 3-(4-N-メチルピペラジルカルボニルメチルベンゼンスルフォニル)-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物50) の合成:

実施例 43 で得た 3-(4-カルボキシメチルベンゼンスルフォニル)-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 0.20 g (0.53 mmol) から実施例 47 と同様にして、標題化合物 80 mg (30.3% 収率) を塩酸塩として得た。

性状: 無色結晶,

融点: 177-178°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.79(s, 3H), 2.9-3.9(m, 8H),
3.53(s, 2H), 4.53(s, 2H), 7.1-8.3(m, 9H), 9.4-9.9(brs, 1H)

実施例 51. 3-(3, 4-ジクロロベンゼンスルフォニル)-1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物51) の合成:

N-フェニルアミノ酢酸 1.06 g (7.02 mmol) と、3, 4-ジクロロベンゼンスルフォニルイソシアネート 1.65 g (7.02 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 0.14 g (5.0% 収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 217-218°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.42(s, 2H), 7.3-7.6(m, 5H),
7.8-8.5(m, 3H)

実施例 52. 1-(4-アセチルアミノフェニル)-3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物52) の合成:

N-(4-アセチルアミノ)フェニルアミノ酢酸 0.23 g (1.11 mmol) と、4-クロロベンゼンスルフォニルイソシアネート 0.26 g (1.11 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 100 mg (22.7% 収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点：250-251°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.06(s, 3H), 4.54(s, 2H),

7.5-7.7(m, 4H), 7.8-8.3(m, 4H)

実施例 53. 1-(4-tert-ブトキシカルボニルフェニル)-3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物53) の合成:

N-(4-tert-ブトキシカルボニル)フェニルアミノ酢酸 2.26 g (9.00 mmol) と、4-クロロベンゼンスルフォニルイソシアネート 1.96 g (9.0 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 1.5 g (36.7% 収率) を得た。

性状：無色結晶,

融点：267-268°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 1.52(s, 9H), 4.52(s, 2H),

7.6-8.1(m, 8H)

実施例 54. 1-(4-カルボキシフェニル)-3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物54) の合成:

実施例 53 で得られた 1-(4-tert-ブトキシカルボニルフェニル)-3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン 120 mg (0.27 mmol) をトリフロロ酢酸 (TFA) 1.5 ml に溶解し、室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、ジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、標題化合物 90 mg (85.2% 収率)。

性状：無色結晶,

融点：271-272°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.51(s, 2H), 7.6-8.1(m, 8H)

実施例 55. 1-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)-3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物55) の合成:

N-(3-tert-ブトキシカルボニル)フェニルアミノ酢酸 3.26 g (13.0 mmol) と、4-クロロベンゼンスルフォニルイソシアネート

2. 80 g (13.0 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 0.57 g (9.7%収率)を得た。

性状：無色結晶，

融点：167-168°C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 1.53(s, 9H), 4.54(s, 2H),

7.5-8.1(m, 8H)

実施例 56. 1-(3-カルボキシフェニル)-3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物56) の合成：

実施例 55 で得られた 1-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)-3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン 250 mg (0.55 mmol) から実施例 54 と同様にして、標題化合物 160 mg (74.5%収率)。

性状：無色結晶，

融点：254-255°C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.54(s, 2H), 7.5-8.3(m, 8H)

実施例 57. 1-(2-tert-ブトキシカルボニルフェニル)-3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物57) の合成：

N-(2-tert-ブトキシカルボニル)フェニルアミノ酢酸 1.00 g (3.98 mmol) と、4-クロロベンゼンスルフォニルイソシアネート 0.87 g (4.0 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 0.12 g (6.8%収率)を得た。

性状：無色結晶，

融点：144-145°C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 1.34(s, 9H), 4.52(s, 2H),

7.5-8.1(m, 8H)

実施例 58. 1-(2-カルボキシフェニル)-3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物58) の合成：

実施例 57 で得られた 1-(2-tert-ブトキシカルボニルフェニル)-3

—(4-クロロベンゼンスルフォニル)—イミダゾリジン—2, 4-ジオン 60 mg (0.13 mmol) から実施例 54 と同様にして、標題化合物 50 mg を得た (定量的)。

性状：無色結晶，

融点：208—209℃，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.46(s, 2H), 7.4-8.3(m, 8H)

実施例 59. 3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)—1-(3, 4-ジメトキシフェニル)—イミダゾリジン—2, 4-ジオン (化合物59) の合成：

N-(3, 4-ジメトキシ)フェニルアミノ酢酸 1.06 g (5.02 mmol) と、4-クロロベンゼンスルフォニルイソシアネート 1.09 g (5.0 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 0.92 g (44.8% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：186—187℃，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.72(s, 3H), 3.73(s, 3H), 4.48(s, 2H),
7.0-8.1(m, 7H)

実施例 60. 3-(3, 4-ジメチルベンゼンスルフォニル)—1-(3, 4-ジメチルフェニル)—イミダゾリジン—2, 4-ジオン (化合物60) の合成：

N-(3, 4-ジメチル)フェニルアミノ酢酸 1.00 g (5.59 mmol) と、3, 4-ジメチルベンゼンスルフォニルイソシアネート 1.25 g (5.57 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 375 mg (18.1% 収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：165—166℃，

PMR (δ ppm, CD₃OD) : 2.22(s, 3H), 2.25(s, 3H), 4.25(s, 2H),
7.1-8.0(m, 6H)

実施例 61. 3-(3, 4-ジメトキシベンゼンスルフォニル)—1-(3, 4-ジメチルフェニル)—イミダゾリジン—2, 4-ジオン (化合物61) の合成：

N-(3, 4-ジメチル)フェニルアミノ酢酸 1.00 g (5.59 mmol) と、3, 4-ジメトキシベンゼンスルフォニルイソシアネート 1.43 g

(5.58 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 754 mg (33.4%収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：195－197℃，

PMR (δ ppm, CDCl₃) : 2.23(s, 3H), 2.25(s, 3H), 3.96(s, 6H),
4.27(s, 2H), 7.0-7.9 (m, 6H)

実施例 62. 3-(3,4-ジクロロベンゼンスルフォニル)-1-(3,4-ジメチルフェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン (化合物62) の合成：

N-(3,4-ジメチル)フェニルアミノ酢酸 1.00 g (5.59 mmol) と、
3,4-ジメトキシベンゼンスルフォニルイソシアネート 1.48 g (5.58 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 1.06 g (45.9%収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：247－249℃，

PMR (δ ppm, CDCl₃) : 2.23(s, 3H), 2.26(s, 3H), 4.31(s, 2H),
7.1-8.3(m, 6H)

実施例 63. 3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-1-(3-モルホリノカルボニルフェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン (化合物63) の合成：

実施例 54 で得た 1-(4-カルボキシフェニル)-3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン 200 mg (0.51 mmol) を、N-メチルピペラジンに代えてモルホリンを用いて実施例 47 と同様に処理し、標題化合物 60 mg を得た (25.4%収率)。

性状：無色結晶，

融点：248－253℃，

PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 3.30-3.58(m, 4H), 4.53(s, 2H),
7.4-8.1(m, 8H)

実施例 64. 3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-1-(3-N-メチルピペラジルカルボニルフェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン (化合物64) の合成：

実施例 54 で得た 1 - (4 - カルボキシフェニル) - 3 - (4 - クロロベンゼン
スルフォニル) - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン 200 mg (0.51 mmol)
から実施例 47 と同様にして、標題化合物 100 mg (38.2% 収率) を塩酸塩
として得た。

性状：無色結晶，

融点：172 - 175 °C，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.76(s, 3H), 3.4-3.6(m, 8H),

4.55(s, 2H), 7.5-8.1(m, 8H)

実施例 65. 3 - (4 - アリルオキシカルボニルベンゼンスルフォニル) - 1 -
(3, 4 - ジメチルフェニル) - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (化合物 65)

の合成：

N - (3, 4 - ジメチル) フェニルアミノ酢酸 0.40 g (2.23 mmol)
と、4 - アリルオキシカルボニルベンゼンスルフォニルイソシアネート 629 mg
(2.24 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 36 mg (3.8%
収率) を得た。

性状：無色結晶，

融点：145 - 149 °C，

PMR (δ ppm, CDCl₃) : 2.22(s, 3H), 2.25(s, 3H), 4.29(s, 2H),

4.86(d, 2H), 5.3-6.1(m, 3H), 7.1-8.3(m, 7H)

実施例 66. 3 - (4 - カルボキシベンゼンスルフォニル) - 1 - (3, 4 - ジ
メチルフェニル) - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (化合物 66) の合成：

実施例 65 で得た 3 - (4 - アリルオキシカルボニルベンゼンスルフォニル)
- 1 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン 20 mg
(0.046 mmol) から実施例 54 と同様にして、標題化合物 10 mg を得
た (54.5% 収率)。

性状：無色結晶，

融点：250 °C で分解，

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.18(s, 3H), 2.21(s, 3H),

4.49(s, 2H), 7.1-8.3(m, 7H), 13.51(brs, 1H)

実施例 67. 3-(3-アリルオキシカルボニルベンゼンスルフォニル)-1-(3,4-ジメチルフェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン (化合物67) の合成:

N-(3,4-ジメチル)フェニルアミノ酢酸 0.40 g (2.23 mmol) と、3-アリルオキシカルボニルベンゼンスルフォニルイソシアネート 629 mg (2.24 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 219 mg (22.8% 収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 169-170°C,

PMR (δ ppm, CDCl₃): 2.22(s, 3H), 2.25(s, 3H), 4.29(s, 2H),
4.86(d, 2H), 5.3-6.1(m, 3H), 7.1-8.3(m, 7H)

実施例 68. 3-(3-カルボキシベンゼンスルフォニル)-1-(3,4-ジメチルフェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン (化合物68) の合成:

実施例 67 で得た 3-(3-アリルオキシカルボニルベンゼンスルフォニル)-1-(3,4-ジメチルフェニル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン 201 mg (0.47 mmol) から実施例 54 と同様にして、標題化合物 85 mg を得た (46.6% 収率)。

性状: 無色結晶,

融点: 250°C で分解,

PMR (δ ppm, DMSO-d₆): 2.18(s, 3H), 2.21(s, 3H), 4.48(s, 2H),
7.1-8.6(m, 7H), 13.62(brs, 1H)

実施例 69. 3-(3-シアノベンゼンスルフォニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (化合物69) の合成:

N-フェニルアミノ酢酸 0.83 g (5.50 mmol) と、3-シアノベンゼンスルフォニルイソシアネート 1.14 g (5.49 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 484 mg (25.9% 収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 194-195°C,

PMR (δ ppm, DMSO-d₆): 4.52(s, 2H), 7.1-8.5(m, 9H)

実施例 70. 3-(1-ナフチルスルホニル)-1-(フェニル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物70) の合成:

N-フェニルアミノ酢酸エチルエステル 787 mg (4.37 mmol) のベンゼン 10 ml 溶液に、1-ナフタレンスルホニルイソシアネート 1.16 g (88%, 4.37 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した後、反応液を減圧下に濃縮し、得られた残査を、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 20 ml / テトラヒドロフラン 10 ml の混合液に溶解して、氷冷下に 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を中和して酢酸エチルで抽出し、抽出液を、水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。得られた残査をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解し、0 °C に冷却した後にトリエチルアミン 1.10 g (10.93 mmol) およびクロル酢酸エチル 522 mg (4.81 mmol) を加え、氷冷下に 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液に 1 N 塩酸水溶液 20 ml および飽和食塩水 30 ml を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液は、水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。得られた粗生成物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、ヘキサン/酢酸エチルから結晶化して、標題化合物 150 mg (0.41 mmol) を無色結晶として得た (収率 9.4%)。融点: 242 - 243 °C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 4.58(s, 2H), 7.1-8.8(m, 12H)

実施例 71. 3-(2-ナフチルスルホニル)-1-(フェニル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物71) の合成:

N-フェニルアミノ酢酸エチルエステル 860 mg (4.83 mmol) と 2-ナフタレンスルホニルイソシアネート 1.39 g (81%, 4.83 mmol) とから、実施例 70 と同様にして、標題化合物 470 mg (1.28 mmol) を白色結晶として得た (収率 26.6%)。

融点: 208 - 210 °C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 4.52(s, 2H), 7.1-8.3(m, 11H),
8.76(s, 1H)

実施例 72. 1-(3-クロロフェニル)-3-(2-ナフチルスルホニル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物72) の合成:

合成法 (B) に従い、N-3-クロロフェニルアミノ酢酸 647 mg (3.49 mmol) のテトラヒドロフラン 50 ml の溶液に、2-ナフタレンスルホニルイソシアネート 1.0 g (81%, 3.49 mmol) を室温に加え、16 時間攪拌した。反応終了後、反応液を 0℃ に冷却し、トリエチルアミン 881 mg (8.72 mmol) およびクロル酢酸エチル 417 mg (3.84 mmol) を加え、0℃ で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液に 1 N 塩酸水溶液 20 ml および飽和食塩水 30 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は、水洗後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。得られた粗生成物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、ヘキサン/酢酸エチルから結晶化して、標題化合物 324 mg (0.81 mmol) を白色結晶として得た (収率 23.2%)。

融点 : 194 - 198℃,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.29(s, 2H), 7.1-8.2(m, 10H),

8.79(s, 1H)

実施例 73. 1-(3-クロロフェニル)-3-(2-ナフチルスルホニル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物73) の合成 :

N-4-クロロフェニルアミノ酢酸 700 mg (3.77 mmol) と、2-ナフタレンスルホニルイソシアネート 1.1 g (81%, 3.77 mmol) とから、実施例 72 と同様にして、標題化合物 500 mg (1.25 mmol) を白色結晶として得た (収率 33.1%)。

融点 : 227 - 228℃,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.51(s, 2H), 7.4-8.3(m, 10H),

8.76(s, 1H)

実施例 74. 1-(2-クロロフェニル)-3-(2-ナフチルスルホニル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物74) の合成 :

N-2-クロロフェニルアミノ酢酸 650 mg (3.5 mmol) と 2-ナフタレンスルホニルイソシアネート 1.0 g (81%, 3.5 mmol) とから、実施例 72 と同様にして、標題化合物 366 mg (0.91 mmol) を白色結晶として得た (収率 26.1%)。

融点：155-159℃,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.38(s, 2H), 7.3-8.2(m, 10H),

8.78(s, 1H)

実施例 75. 1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-(2-ナフチルスルホニル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物75) の合成:

N-3, 4-ジクロロフェニルアミノ酢酸 770 mg (3.5 mmol) と 2-ナフタレンスルホニルイソシアネート 1.0 g (81%, 3.5 mmol) とから、実施例 72 と同様にして標題化合物 150 mg (0.34 mmol) を白色結晶として得た (収率 9.9%)。

融点：223-225℃,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.27(s, 2H), 7.3-8.2(m, 9H),

8.79(s, 1H)

実施例 76. 1-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-(2-ナフチルスルホニル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物76) の合成:

N-3, 4-ジメチルフェニルアミノ酢酸エチルエステル 1.19 g (5.74 mmol) と 2-ナフタレンスルホニルイソシアネート 1.65 g (81%, 5.74 mmol) とから、実施例 70 と同様にして標題化合物 290 mg (0.75 mmol) を白色結晶として得た (収率 13.0%)。

融点：190-192℃,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.21(s, 3H), 2.23(s, 3H), 4.28(s, 2H),

7.1-8.2(m, 9H), 8.80(s, 1H)

実施例 77. 1-(1-ナフチル)-3-(2-ナフチルスルホニル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物77) の合成:

N-1-ナフチルアミノ酢酸エチルエステル 830 mg (3.62 mmol) と 2-ナフタレンスルホニルイソシアネート 1.05 g (81%, 3.62 mmol) とから、実施例 70 と同様にして標題化合物 120 mg (0.29 mmol) を白色結晶として得た (収率 8.0%)。

融点：189-191℃,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.37(s, 2H), 7.3-8.2(m, 13H),

8.82(s, 1H)

実施例 78. 1-(1-フェニル)-3-(1-ナフトイル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物78) の合成:

合成法 (C) に従い、1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 950 mg (5.40 mmol) をピリジン 10 ml に溶解し、氷冷した。これに 1-ナフトイルクロライド 1 g (5.28 mmol) を加え、1 時間氷冷下で攪拌した後、室温で 5 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を減圧下に溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、ヘキサン/酢酸エチルから結晶化して、標題化合物 270 mg (0.84 mmol) を白色結晶として得た (収率 15.5%)。

融点: 192 - 196°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 4.64(s, 2H), 7.1-8.5(m, 12H)

実施例 79. 1-(1-フェニル)-3-(2-ナフトイル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物79) の合成:

1-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 950 mg (5.40 mmol) と 2-ナフトイルクロライド 1 g (5.28 mmol) とから、実施例 78 と同様にして標題化合物 150 mg (0.46 mmol) を白色結晶として得た (収率 8.6%)。

融点: 217 - 219°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 4.69(s, 2H), 7.1-8.2(m, 11H),

8.77(s, 1H)

実施例 80. 3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-1-(3-キノリル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物80) の合成:

N-(3-キノリル)アミノ酢酸 0.44 g (2.18 mmol) と、4-クロロベンゼンスルフォニルイソシアネート 0.48 g (2.20 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 410 mg (46.8% 収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 237 - 238°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.71(s, 2H), 7.6-8.3(m, 8H),
8.49(m, 1H), 9.29(m, 1H)

実施例 81. 3-(2-ナフチルスルフォニル)-1-(3-キノリル)-イミ
ダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物81) の合成:

N-(3-キノリル) アミノ酢酸 0.44 g (2.18 mmol) と、2-ナフ
チルスルフォニルイソシアネート 0.77 g (2.20 mmol) から、実施
例 19 と同様にして標題化合物 120 mg (13.8% 収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 225-226°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.73(s, 2H), 7.6-8.5(m, 10H),
8.89(m, 1H), 9.28(m, 1H)

実施例 82. 3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-1-(2-ピリジル)
-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物82) の合成:

N-(2-ピリジル) アミノ酢酸 0.68 g (4.47 mmol) と、4-クロ
ロベンゼンスルフォニルイソシアネート 0.98 g (4.50 mmol) から、実
施例 19 と同様にして標題化合物 70 mg (4.5% 収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 211-212°C,

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.53(s, 2H), 7.25(m, 1H),
7.8-8.2(m, 6H), 8.43(m, 1H)

実施例 83. 1-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(4-クロロベンゼ
ンスルフォニル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物83) の合成:

N-(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ酢酸 0.37 g (1.98
mmol) と、4-クロロベンゼンスルフォニルイソシアネート 0.43 g
(1.98 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 260 mg
(31.7% 収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 237-238°C (分解),

PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 4.35(s, 2H), 7.1-8.3(m, 7H)

実施例 84. 3-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-1-(2-ピリミジル)-イミダゾリジン-2, 4-ジオン (化合物84) の合成:

N-(2-ピリミジル) アミノ酢酸 0.46 g (3.01 mmol) と、4-クロロベンゼンスルフォニルイソシアネート 0.66 g (3.03 mmol) から、実施例 19 と同様にして標題化合物 700 mg (65.7% 収率) を得た。

性状: 無色結晶,

融点: 250°C 以上 (分解),

PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 4.52(s, 2H), 7.2-8.8(m, 7H)

試験例 1. キマーゼ阻害活性の測定

ヒト心臓キマーゼは、浦田らの方法 (文献既述) に従って精製し、本発明のヒダントイン化合物のに対する阻害活性の測定は、以下の様に測定した。即ち、2 MKCl を含む 20 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.5) 10 μ l に精製キマーゼ 10 μ l および被検試料のジメチルスルホキシド (以下 DMSO と略す) 溶液 5 μ l を添加し、37°C で 10 分間ブレインキュベーションした後、1 mM Ang I 溶液 25 μ l を添加して、37°C で 30 分間インキュベーションした。次いで、30% 酢酸 50 μ l を添加して酵素反応を停止した。同時に、被検試料溶液に代えて 5 μ l の DMSO を加えて同様に反応を行い、盲検とした。

反応終了液を Develosil ODS-5 (野村化学製, ϕ 4.6 mm \times 150 mm) を用いる高速液体クロマトグラフィーに付し、流速 2.0 ml/min で、0.05% トリフルオロ酢酸 (以下、TFA と略す) 中、10 分でアセトニトリルを 0% から 60% まで上昇させる直線濃度勾配で展開した。210 nm の吸光度でモニターし、Ang I および Ang II の標品と比較することによりピークを同定した。積分計でピーク面積を測定することにより、Ang I および Ang II を定量し、キマーゼ活性を算出した。キマーゼ阻害活性は、盲検の値を基準にして阻害率、50% 阻害濃度 (IC_{50}) を算出した。

本発明のイミダゾリジン誘導体は全て、100 μ M の濃度でヒトキマーゼを強く阻害した。代表的な化合物について、その IC_{50} 値を表 1 に示す。

試験例 2. カテプシン G 阻害活性の測定

2 M KCl を含む 20 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.5) に、同じ緩衝

液に $2 \mu\text{g}/\text{m}\ell$ の濃度に溶解したヒト好中球由来カテプシン G (カルビオケム社製) 溶液 $20 \mu\ell$ および被検試料の DMSO 溶液 $5 \mu\ell$ を添加し、 37°C で 10 分間ブレインキュベーションした後、 1mM Ang I 溶液 $25 \mu\ell$ を加えて 37°C で 30 分間インキュベーションした。次いで、30%酢酸 $50 \mu\ell$ を添加して酵素反応を停止した。同時に、被検試料溶液に代えて $5 \mu\ell$ の DMSO を加えて同様に反応を行い、盲検とした。反応終了液を試験例 1 と同様に高速液体クロマトグラフィーで処理して Ang I および Ang II を定量し、カテプシン G 活性を算出した。カテプシン G 阻害活性は、盲検の値を基準にして阻害率、50%阻害濃度 (IC_{50}) を算出した。その結果を表 1 に示す。

試験例 3. キモトリプシン阻害活性の測定

2M KCl を含む 20mM トリス-塩酸緩衝液 ($\text{pH} 7.5$) $12 \mu\ell$ に、 1mM HCl を含む 20mM CaCl_2 水溶液に $8 \mu\text{g}/\text{m}\ell$ の濃度に溶解したウシ膵臓 α -キモトリプシン (シグマ社製, タイプ II) 溶液 $8 \mu\ell$ および被検試料の DMSO 溶液 $5 \mu\ell$ を添加し、 37°C で 10 分間ブレインキュベーションした後、 1mM Ang I 溶液 $25 \mu\ell$ を加えて 37°C で 15 分間インキュベーションした。次いで、30%酢酸 $50 \mu\ell$ を添加して酵素反応を停止した。同時に、被検試料溶液に代えて $5 \mu\ell$ の DMSO を加えて同様に反応を行い、盲検とした。反応終了液を試験例 1 と同様に高速液体クロマトグラフィーで処理して Ang I および Ang II を定量し、キモトリプシン活性を算出した。キモトリプシン阻害活性は、盲検の値を基準にして阻害率、50%阻害濃度 (IC_{50}) を算出した。その結果を表 1 に示す。

表 1
酵素阻害活性 (IC₅₀, μ M)

化合物番号	キマーゼ	カテプシンG	キモトリプシン
1	0.30	1.5	0.5
5	2.6	4.5	7.0
10	3.7	0.96	3.5
15	14.0	3.2	6.9
20	0.58	8.0	3.7
25	0.80	3.3	1.4
30	28.0	4.8	39.0
35	0.029	0.34	1.8
40	10.0	7.0	34.0
45	0.45	4.5	3.5
50	0.85	11.0	5.2
55	15.0	9.8	70.0
60	0.06	1.7	33.6%*
65	0.027	1.9	8.5
70	0.55	1.8	1.6
75	0.047	0.52	2.4
80	0.17	19.0	90.0

*: 100 μ Mでの阻害%で表示

製剤例 1. 錠剤の製造

化合物(1) 100.0 g、微結晶セルロース22.5 gおよびステアリン酸マグネシウム2.5 gを混合し、この混合物を単発式打錠機にて打錠して、1錠中200 mgの化合物(1)を含有する、直径9 mm、重量250 mgの錠剤を製造した。

製剤例 2. 顆粒剤の製造

化合物(1) 30 g、乳糖265 gおよびステアリン酸マグネシウム5 gをよく混合し、混合物を圧縮成型した後、粉碎、整粒し、篩別して20～50メッシュの良好な10%顆粒剤を得た。

製剤例 3. 直腸坐剤の製造

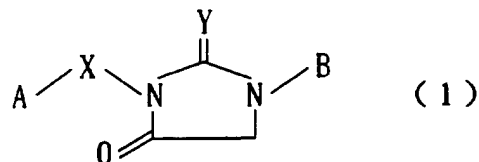
ウイテップゾールH-15 (ダイナミットノーベル社製)を加温融解し、これに化合物(6)を濃度12.5 mg/mlになるように加えて、均一に混和し、次いでこれを直腸坐剤用金型に2 mlずつ注入し、冷却して、1剤中25 mgの化合物(6)を含有する直腸坐剤を得た。

産業上の利用可能性

本発明によれば、新規なイミダゾリジン誘導体、それを有効成分とするキマーゼ阻害剤およびそれを有効成分とするAng II生産の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤に代表される医薬を提供することができる。ヒトにおいては、Ang IをAng IIに変換する経路が少なくとも二つ存在し、一つはACEが関与する経路であり、他の一つはキマーゼが関与する経路である。従って、キマーゼを阻害することは、ACE阻害剤が効果を示さない領域においても、Ang II生産の異常昂進に起因する種々の心臓・循環器系疾患を予防・治療できる。

請 求 の 範 囲

1. 次の一般式 (1)



(式中、AおよびBは同一または異なって芳香族炭化水素基を示し、この芳香族炭化水素基にはハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアルキレンジオキシ基、フェノキシ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、炭素数2～5のアルカノイルアミノ基、炭素数1～4のアルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてもよいカルボキシ基、炭素数1～4のアルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてもよいカルボキシアルキル基、炭素数1～4のアルキルまたはアルケニル基でエステル化されていてもよいカルボキシアルキルオキシ基、N-アルキルピペラジニルカルボニル基、N-アルキルピペラジニルカルボニルアルキル基、N-アルキルピペラジニルカルボニルアルキルオキシ基、およびモルホリノカルボニル基から選ばれる1～3個の基が置換していてもよく；Xはスルホニル基またはカルボニル基を示し；Yは酸素原子または硫黄原子を示す。)

で表されるイミダゾリジン誘導体。

2. 請求項1記載のイミダゾリジン誘導体を有効成分とする医薬。

3. アンジオテンシンⅡ生産の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療剤である請求項2記載の医薬。

4. 心不全、心肥大、鬱血性心疾患、高血圧症、動脈硬化、末梢循環障害、経皮的冠状動脈形成術施行後の血管再狭窄、糖尿病性腎障害および非糖尿病性腎障害から選ばれる心臓・循環器系疾患の予防・治療剤である請求項2記載の医薬。

5. 請求項1記載のイミダゾリジン誘導体を有効成分とするキマーゼ阻害剤。

6. 請求項1記載のイミダゾリジン誘導体および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

7. 請求項1記載のイミダゾリジン誘導体の医薬への使用。

8. 請求項 1 記載のイミダゾリジン誘導体の有効量を患者に投与することを特徴とするアンジオテンシン II 生産の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防・治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01485

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D233/80, 233/86, A61K31/415, 31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D233/80, 233/86, A61K31/415, 31/495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 58-55468, A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), April 1, 1983 (01. 04. 83) (Family: none)	1 - 6
A	JP, 62-67075, A (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), March 26, 1987 (26. 03. 87) (Family: none)	1 - 6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

September 4, 1995 (04. 09. 95)

Date of mailing of the international search report

September 26, 1995 (26. 09. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01485

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7, 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 7 and 8 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 95 / 01485

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D233/80.233/86.A61K31/415.
31/495

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D233/80.233/86.A61K31/415.
31/495

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使した電子データベース (データベースの名称、調査に使した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 58-55468, A (住友化学工業株式会社), 1. 4月. 1983 (01. 04. 83) (ファミリーなし)	1-6
A	JP, 62-67075, A (持田製薬株式会社), 26. 3月. 1987 (26. 03. 87) (ファミリーなし)	1-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
 の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
 に引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
 性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
 がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 09. 95

国際調査報告の発送日

26. 09. 95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便 号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博

4 C 7 0 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7, 8 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、**人の身体の治療による処置方法である。**
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4（a）の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。